Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY 15 MAR 1939 LIBRARY

Aus der Medizinischen Poliklinik Heidelberg
Direktor Professor Dr. C. Oehme.

Erfolgreiche Behandlung eines Falles von Tetanie-Epilepsie nach 20jähriger Dauer durch AT 10.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Rolf Schaefer

aus Eisenach/Thür.

1937.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent: Prof. Dr. Oehme
Dekan: Prof. Dr. Runge

Die wachsende Erkenntnis der Bedeutung der Epithelkörperchen für den Organismus macht das Krankheitsbild der Tetanie immer seltener. Seitdem man die Gefahr der Nichtbeachtung der Epithelkörperchen in ihrem ganzen Umfang erkannt hat, ist die Zahl der an Tetanie Erkrankten in stetem Abnehmen begriffen. Eine postoperative Tetanie wird eigentlich nur noch nach Rezidivoperationen gesehen.

Die Kenntnis dieser so überaus eindrucksvollen Erkrankung wird hier vorausgesetzt. Das wichtigste Zeichen der Tetanie ist die Erregbarkeitserhöhung, die ihrerseits abhängig ist vom Kationenquotienten, der an anderer Stelle näher behandelt werden wird.

Im Folgenden soll nur kurz auf die früheren Methoden der Tetaniebehandlung eingegangen werden, insbesondere auf die Beeinflussung des Ca-Stoffwechsels.

György[1]) stellte schon vor 10 Jahren in einer größeren Arbeit als wichtigstes Zeichen der Tetanie die Veränderung des sogen. „Löbschen Quotienten" heraus, der das Verhältnis des Calcium zum Phosphor im Blut $\frac{Ca}{P} = 1{,}95$ als eine konstante Größe darstellt, die bei der Tetanie auf 1,2 erniedrigt ist.

Die ersten Versuche einer Heilung der Tetanie zeigten keine Erfolge. Selbst die Implantierung menschlicher Epithelkörperchen brachte keine anhaltende Besserung; vielmehr traten nach einer bis mehrere Monate lang anhaltenden anfallsreichen Zeit doch immer wieder Exacerbationen auf. Es mußte also das Ziel einer erfolgreichen Bekämpfung sein, den Löb'schen Quotienten im antitetanigenen Sinne zu verändern, wozu man in erster Linie Kalk benutzte. Bewährt haben sich seiner Zeit und wurden trotz ihres schlechten Geschmackes bevorzugt die Halogenverbindungen des Kalkes, in erster Linie das Calciumchlorid. Bei dieser Medikation wurde noch die spezifische Kalkwirkung durch die acidotische Umstimmung des Stoffwechsels verstärkt. Dagegen waren die organischen Kalkverbindungen (Calc. lact. und Calc. acet.) weniger wirksam. Eine

symptomatische Besserung konnte auf indirektem Wege durch Erzeugung einer Acidose (durch Salmiak, peroral gegeben) erzielt werden.

Wie wichtig gerade diese acidotische Umstimmung des Stoffwechsels ist, geht aus einer Arbeit von Hoff[2]) hervor, der Untersuchungen über die Wirkung des Präparates AT 10 angestellt hat. Hierin nennt er die Störung des Mineralhaushaltes den Kernpunkt der tetanischen Erkrankung; für den Mineralhaushalt hat György die Formel $\frac{K,P..,HCO_3}{Ca,Mg,H}$ aufgestellt, die er selbst den erweiterten Löb'schen Quotienten nennt. Hoff sagt dazu: „Eine relative Steigerung der im Zähler angegebenen Werte — Kalium, Phosphat und Bicarbonat — führt zu einer gesteigerten nervösen Erregbarkeit und bei starken Abweichungen zur Tetanie, während ein relatives Überwiegen der im Nenner angeführten Werte — Calcium, Magnesium und Wasserstoffionen — eine verringerte nervöse Erregbarkeit bedeutet."

Als weitere mögliche Behandlungsmethode nennt György Magnesiumsalze (0,2 Magnes. sulfur.), die zur geforderten Umstellung der tetanigenen Ionenkonzentration an der Grenze Nerv : Gewebssaft führen.

Auch Rieder[3]), der sich als einer der ersten das Präparat AT 10 bei der Behandlung der Tetanie therapeutisch zunutze machte, hat die verschiedenen Methoden der Behandlung der postoperativen Tetanie gegeneinander abgewogen, wobei er folgendes feststellt:

1. Bevor der Zusammenhang zwischen Tetanie und Nebenschilddrüse geklärt war, versuchte man die Tetanie durch Schilddrüsenmedikation zu beeinflussen. Dabei ergaben sich sehr widersprechende Ergebnisse; Rieder selbst stellte ein Absinken des Blut-Ca fest.

2. Eine Epithelkörperchentransplantation müßte eigentlich funktionellen Dauerersatz schaffen; die transplantierten Epithelkörperchen verfallen aber der Resorption.

Das Ergebnis auch dieser Behandlungsmethoden also war ein wenig befriedigendes, sodaß man wieder auf die Suche nach neuen Mitteln gehen mußte. Am Ende dieses Weges stand das Vitamin D

und das von Collip erfundene Parathormon. Da diese beiden Methoden jahrelang (bis zur Entdeckung des AT 10) als die Mittel der Wahl galten, soll hier noch kurz auf die Stellung des Parathormons zum Vitamin D und den Bestrahlungsprodukten des Ergosterin eingegangen werden. Es ist hierüber derart viel veröffentlicht worden, daß es schwer fällt, aus der Fülle der zum Teil recht umfangreichen Arbeiten und Untersuchungsprotokolle ein zusammenhängendes Bild zu formen.

Windaus gelang als erstem die Darstellung des Vitamin D. Im Ergosterin, das besonders in Pilzen und im Mutterkorn vorkommt, fand sich die erste reine Substanz, die schon in kleinen Mengen nach Ultraviolettbestrahlung antirachitisch hochwirksam wird. In seinem Buch „Die Vitamine" schreibt Stepp[6]), daß deutsche und englische Chemiker auf ganz verschiedenen Wegen die ersten antirachitisch wirksamen Kristallisate aus bestrahltem Ergosterin erhielten.

„Der englische Arbeitskreis um Bourdillon destillierte bestrahltes Ergosterin fraktioniert im Hochvakuum und erhielt eine Molekülverbindung von Vitamin D 2 und Pyrocalciferrol, der er den Namen Calciferrol gab. (Pyrocalciferrol ist ein antirachitisch unwirksames thermisches Umwandlungsprodukt des Vitamins D 2.)

Windaus und seine Schule bestrahlten Ergosterin mit langwelligem Licht und kondensierten unwirksame Anteile des umgewandelten Materials mit Maleinsäureanhydrid oder dessen Homologen: als aktives Kristallisat erhielten sie das sog. Vitamin D. 1, eine Molekülverbindung von Vitamin D 2 und Lumisterin. Erst durch weitere Bestrahlung erhielt man schließlich das reine Vitamin D (auch Vitamin D 2 bzw. „Calciferrol neu" genannt)."

Dies in Kürze der Werdegang des Vitamins D, das seine Entstehung also dem Bestreben, der Rachitis erfolgreich zu begegnen, verdankt. An sich scheint das alles mit der Tetanie und deren Heilung nichts zu tun zu haben. Jedoch ist es nicht so. Denn bei der Bestrahlung des Ergosterin entstand nicht nur das Vitamin D, sondern eine Reihe von chemisch verwandten Übergangs- und Nebenprodukten, die Windaus folgendermaßen anordnet:

Ergosterin
↓
Lumisterin
↓
Tachysterin
↓
Vitamin D
↙ ↓ ↘
Suprasterin 1 Toxysterin Suprasterin 2.

Diese, bei der erfolgreichen Suche nach dem Vitamin D gewonnenen Produkte, erforschte Windaus nicht weiter; erst später griff Holtz[7,8,9,10]), also auf Windaus Forschungen aufbauend, diese Reihe auf und gelangte dann zum AT 10.

Es soll hier aber noch nicht das Wesen des AT 10 besprochen, sondern zunächst dargestellt werden, welche Erfolge man mit dem Vitamin D bei der Behandlung der Tetanie erzielte. Denn es lag nahe ein Zusammenhang des Vitamin D mit der Nebenschilddrüse, die ja ebenfalls an der Regulierung des Calciumstoffwechsels maßgeblich beteiligt ist. Vitamin-D-Mangel führt zu Gewichts- und Größenzunahme der Nebenschilddrüse, reiches Vitaminangebot zu Verkleinerung des Organs.

Der Unterschied in der Wirkung besteht darin, daß das Hormon die Ca-- bzw. P-Ausscheidung auf Kosten der Knochen reguliert; die Darreichung von physiologisch hohen Dosen des D-Vitamins dagegen ermöglicht die Adsorption von Ca und P durch die Knochen und erhöht den Kalkspiegel des Blutes, z. B. bei der Tetanie dadurch, daß es eine bessere Ausnutzung des in der Nahrung angebotenen Ca bewirkt. In sehr hohen Dosen kann das Vitamin D allerdings auch eine Nebenschilddrüsenwirkung entfalten (Demole u. Christ[11])).

Beide, das Vitamin D und das Nebenschilddrüsenhormon, können den Serumkalk z. B. bei Hunden, denen die Epithelkörperchen entfernt sind, erhöhen. Die Anwesenheit von Vitamin D in der Nahrung ist für die Erzeugung einer Hypercalcämie durch das Nebenschilddrüsenhormon unbedingt notwendig. Danach kann also

das D-Vitamin bei der Behandlung der Rachitis nie durch das Nebenschilddrüsenhormon ersetzt werden (Soós), wohl aber gelingt es durch Verabreichung großer Dosen von Vitamin D die parathyreoprive Tetanie zu beeinflussen.

Ein vermeintlicher Umschwung in der Bekämpfung der Tetanie trat mit dem Erscheinen des von Collip erfundenen Para-Thor-Mone (Lilly) ein[13]). Dieses Präparat stellt eine wäßrige Lösung dar, die aus Extrakten frischer Epithelkörperchen gewonnen wird und nach Collip-Einheiten standardisiert ist (die Stärkeeinheit wurde bestimmt als ein Hundertstel der Extraktmenge, die bei Hunden von ca. 20 kg Gewicht durchschnittlich 5 mg Erhöhung im Blut-Ca 15 Stunden lang hervorruft).

Es steht fest, daß die postoperative Tetanie durch dauernde Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon geheilt werden kann. Allerdings ist dazu nötig, daß ca. 50 Einheiten täglich gegeben werden. (Martini u. Heymer-Bonn[19]) berichten über einen Patienten, der täglich 120 Einheiten Para-Thor-Mone benötigte.)

Jedoch ist diese Art der Medikation viel zu kostspielig und konnte sich schon aus diesem Grunde nicht durchsetzen, wenngleich das Mittel bis zur Erfindung des AT 10 das einzige brauchbare Präparat blieb.

1933 endlich gelang es Holtz und seinen Mitarbeitern, fußend auf dem von Windaus nicht weiter verfolgten Entstehungshergang des Vitamins D, in dem AT 10 ein Präparat herzustellen, das z. Zt. das gebräuchlichste, weil wirkungsvollste Mittel ist. Nicht nur die postoperativen Tetanien, sondern auch die idiopathischen und die „Epithelkörperchenepilepsien" (*) sprechen hervorragend auf eine AT 10-Medikation an, daß also in allen diesen Fällen das Mittel der Wahl ist.

(*) Hoesch[18]), der sich der Arbeit über „Die Epithelkörpercheninsufficienz und die Epithelkörperchenepilepsie" zu berichten, unterzogen hat, sagt dazu, daß der Beweis erbracht sei, daß epileptische Krampfanfälle ausnahmsweise die alleinige Folge der Nebenschilddrüseninsuffizienz sein könnten. Früher habe man an ein zufälliges Zusammentreffen von Tetanie und Epilepsie geglaubt, wenn bei postoperativer Tetanie epileptische Krämpfe auftraten. Heute steht man auf dem Standpunkt, daß Nebenschilddrüsen-Epilepsie eine Form der sog. funktionellen Epilepsie sein könne, sie könne aber auch ohne eigentliche tetanische Anfälle oder Krämpfe verlaufen, oder die zahlreichen Beschwerden bei der Tetanie könnten dabei mehr oder weniger vorherrschen. . . .

Holtz strebte vor allem an, den Halkhaushalt des Körpers zu beeinflussen. Er fand,daßdiese Forderung einige Ergosterinderivate erfüllten, deren wirksames Prinzip man mit „Calcinosefaktor" bezeichnete.

Von der (auf Seite 6 beschriebenen) vom Ergosterin ausgehenden Reihe enthalten Tachysterin, Vitamin D 2 und Toxysterin den Calcinosefaktor und zwar derart, daß die Wirksamkeit des Calcinosefaktors um som ehr wächst, je weiter die Produkte durch Bestrahlung verändert werden. Aus diesen Verbindungen ließen sich Hydro- und Pyroderivate gewinnen, durch die der Kalkhaushalt des Körpers entsprechend beeinflußt werden konnte. So stellt das AT 10 (antitetanisches Präparat Nr. 10) eine ölige 0,5%ige Lösung des Dihydrotachysterin dar, eines Bestrahlungsproduktes des Ergosterin also, jedoch ohne die diesem eigene antirachitische Komponente.

Die Wirkung des Präparates und damit das Schwinden der tetanischen Symptome stellt man sich so vor, daß der Kalk aus dem Blut unter der Wirkung des AT 10 in die Gewebe einströmt.

„Es wird durch das AT 10 das Nebenschilddrüsenhormon völlig substituiert, obgleich Nebenschilddrüsenhormon und die wirksame Substanz des AT 10 weder verwandt sind noch gleiche pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor Nebenschilddrüsenhormon hat das AT 10 folgende Vorteile: Nebenschilddrüsenhormon muß genau wie Insulin täglich injiziert werden, AT 10 wird peroral einmal wöchentlich genommen. Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons ist ruckweise, der Serum Ca-Spiegel beschreibt ständig eine Zackenkurve, ähnlich wie der Blutzuckerspiegel bei Insulinverabreichung; nach AT 10 beharrt der Serumkalkspiegel konstant lange Zeit auf einer bestimmten Höhe ohne wesentliche Schwankungen. "

„Es ist früher vielfach behauptet worden, daß das Schilddrüsenhormon antitetanisch wirke: tatsächlich vermindern im Tierversuch große Thyreoidingaben die AT 10-Mengen, die zur Verhütung der Tetanie erforderlich sind. Doch gelingt es nicht mit Thyreoidin allein nebenschilddrüsenlose Hunde am Leben zu erhalten. Die Thyreoidinwirkung ist wahrscheinlich zu erklären mit einer Mobi-

lisierung des Knochenkalks; sie entspricht der Säuerungstherapie (Ammoniumchlorid) der Tetanie." (Holtz).

Ein Vergleich der Wirkungsweise von Epithelkörperchenhormon und AT 10 ergibt ungefähr folgendes Bild (Hoff):

EKH	AT 10
sofortige Injektionswirkung	bis 7-tägige Latenzzeit
Wirkung auf den Ca-Spiegel	
und den K/Ca-Quotienten stimmt überein	
Stoffwechselrichtung	
acidotisch	alkalotisch
Abfall der Phosphate	anfänglich Anstieg d. Phosphate
Einfluß	
auf fast alle Glieder	nur auf das Ca
des György'schen Quotienten	
Einfluß auf das weiße Blutbild:	

Die Acidosetherapie, die Einspritzung von Calc.chlorat. und das EKH führen entsprechend der acidotischen Stoffwechselrichtung zu einer ausgesprochenen myeloischen Tendenz des Blutbildes mit Linksverschiebung. Das AT 10 dagegen führt zu Alkalose mit lymphatischer Tendenz und zeigt hier Ähnlichkeit mit seinem chemischen Verwandten, dem Vitamin D, das ebenso wie die ultraviolette Bestrahlung des Rachitiskranken zur Alkalose und relativen Lymphocytose führt. „Epithelkörperchenhormon und Vitamin D wirken in der Regel antagonistisch. Das Ergosterinbestrahlungsprodukt AT 10 — also ein sehr naher Verwandter des Vitamin D — zeigt eine Reihe von Wirkungen, die mit dem EKH übereinstimmen, daneben aber auch Eigenschaften, welche an das Vitamin D erinnern. Dies deutet auf die innige Verwandtschaft der auf den Mineralhaushalt einwirkenden Hormon- und Vitaminwirkungen hin, die bei den anderen Hormonen und Vitaminen (etwa Vitamin C und Nebennierenrinde) ihre Parallelen hat."

Mit dem steigenden Verbrauch des Vitamin D, des Parathormons und des AT 10 traten natürlich auch Schäden auf, die hier vergleichend kurz gestreift werden sollen.

So berichten Demole und Fromherz[12]) über „Serumcal-

cium und Organverkalkungen unter der Wirkung von bestrahltem Ergosterin". Sie fanden bei ihren Tierversuchen, daß regelmäßig eine Erhöhung des Serum-Ca zu beobachten war, wenn Arterienveränderungen festzustellen waren. Schon nach einmaliger Fütterung wurde ein gewisser Parallelismus zwischen Organveränderungen und Serum-Ca festgestellt. Die eigentlichen Schäden durch AT 10 können mannigfaltiger Art sein und gehen mit den durch Vitamin D-Präparate hervorgerufenen vielfach parallel.

Einige der wichtigsten Vitamin D-Schäden sollen hier angeführt werden: im allgemeinen zeigen sich beim Tierversuch Veränderungen des Herzens, der Aorta, der Lungen, des Magens und besonders der Nieren; in der Mehrzahl der Fälle beim Menschen nach mehrwöchentlicher Verabreichung. So fanden Klausner-Cronheim[14]) bei drei Kindern Spuren Eiweiß, Zylinder und Erythrozyten. Tu-Tunji[15]) beschreibt einen Fall von starker Überdosierung bei einem Jungen, bei dem am nächsten Tage Ödeme am ganzen Körper und Eiweißausscheidung im Harn auftrat. Putschar[16]) berichtet über einen Säugling, der nach 96tägiger Verabreichung des Mittels starb. Bei diesem fanden sich Kalkablagerungen, vor allem in der Rinden-Markgrenze der Nieren. Ein seit 5 Monaten von Thatscher[17]) mit hohen Dosen D-Vitamin behandelter Junge starb unter den klinischen Erscheinungen einer Nephritis.

Alle diese Beobachtungen wurden ähnlich angestellt im Tierversuch nach hohen Dosen von Calcinosefaktor. Auch hier war die Mark-Rinden-Grenze in der Niere am stärksten befallen. Bei den von den Autoren (Holtz, Gürsching, Kraut[10])) vorgenommenen Selbstversuchen wurden jedoch keine Nierenerscheinungen irgendwelcher Art wahrgenommen, da im allgemeinen die Gaben bei Menschen nicht so hoch dosiert werden. Durch Nebenschilddrüsenhormon wurden beim Menschen keine Gewebsverkalkungen hervorgerufen. Höchstens sind Gewebsverkalkungen bei der Ostitis fibrosa generalisata als analoge Veränderungen zu den im Tierversuch durch Nebenschilddrüsenhormon erzeugten Veränderungen aufzufassen, mit dem Unterschied allerdings, daß sich im Tierversuch niemals Veränderungen an der Leber und nur ganz selten an der Milz finden. Die Verkalkungen durch Calcinosefaktor,

Nebenschilddrüsenhormon und bei der Ostitis fibrosa generalisata sind wahrscheinlich als alleinige Folge der Hypercalcämie aufzufassen.

Bei großen Gaben von Calcinosefaktor (im Selbstversuch) stellt sich am 3. bis 5. Tage (während des Anstieges also) Appetitlosigkeit ein, die sich teilweise bis zum Erbrechen steigert. Stärker sind die Störungen, wenn Calcinosefaktor zusammen mit Kalkpräparaten eingenommen wird. Zu der Übelkeit tritt ein vermehrtes Durstgefühl hinzu, außerdem Polyurie, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Patellar- und Achillessehnenreflexe können nicht ausgelöst werden. Das Serum-Ca steigt auf 15 bis 17 mg%. Dazu besteht ein lähmungsartiger Zustand. Die Haut ist trocken und mit akneartigen Effloreszenzen besät. Außerdem besteht Zungenbelag, Rissigkeit der Lippen und Obstipation. (Ähnliche, jedoch nicht so schwere Erscheinungen, werden nach Verabreichung von Nebenschilddrüsenhormon gesehen.)

Die Frage, ob die bei hypercalcämischen Zuständen auftretenden Erscheinungen allein auf den erhöhten Blutkalkgehalt oder auf unmittelbare toxische Wirkung des Calcinosefaktors bzw. des Nebenschilddrüsenhormons zurückzuführen sind, wird heute dahingehend beantwortet, daß wohl die Hypercalcämie die Polyurie und Lähmungen hervorruft, während die (vor der Hypercalcämie auftretenden) Magenerscheinungen wohl durch die toxischen Symptome hervorgerufen werden. Wegen der Unterschiede nimmt man eine spezifische Wirkung auf die Gewebe an.

Daß endlich der Calcinosefaktor seine „Wirkung direkt und unabhängig von der Nebenschilddrüse" entfaltet (v. Brand und Nauck), geht daraus hervor, daß Nebenschilddrüsenhormon keine Verkalkung von Gewebskulturen hervorruft, dagegen aber Calcinosefaktor. Sind aber schon Verkalkungen geringen Grades vorhanden, so können diese durch Zufuhr der beiden Präparate erheblich verstärkt werden.

Daß auf die dauernde Bestimmung des Ca-Spiegels des Serums größte Sorgfalt verwendet werden muß, wird immer wieder betont. Nur die exakteste Kontrolle des Blut-Ca-Gehaltes bewahrt den Arzt vor unliebsamen Überraschungen von Seiten des AT 10; und das Bewußtsein mit einem starken Gift umzugehen, das zu den er-

wähnten schweren Schädigungen des Organismus führen kann, sollte die unter ähnlichen Umständen gebotene Vorsicht doppelt angeraten sein lassen.

Bei dem hier zur Besprechung kommenden Fall handelt es sich um einen 42jährigen Gipser H. aus S. bei H. Die Aussagen des Kranken, dessen Anamnese später noch durch Auszüge aus den Krankenblättern der neurologischen und psychiatrischen Klinik ergänzt werden wird, ergeben im wesentlichen folgendes Bild:

Der Vater des Patienten ist 70 Jahre alt und gesund. Seine Mutter starb mit 66 Jahren an einem Magen-Ca. Die drei Geschwister des Kranken sind gesund. Er selbst ist verheiratet, seine Frau und vier Kinder sind gesund. Nachdem er Kinderkrankheiten überstanden hatte, bekam er im 11. Lebensjahr eine Struma, die 1911 operiert werden mußte. 1912 trat ein Recidiv auf; daraufhin wurde eine erneute Strumektomie vorgenommen. Seitdem hatte der Kranke „Krämpfe", die ca. alle zwei Wochen auftraten und ein Jahr lang anhielten; dann war er fünf Jahre beschwerdefrei. 1916 bekam er — nach einer Verschüttung im Krieg — wieder einen Anfall; dabei biß er sich auf die Zunge und ließ Stuhl und Wasser unter sich! Er wurde daraufhin in ein Lazarett (in der psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg) verlegt, wo er ausführlich über sein Leiden berichtete.

In diesem Bericht sagt H., daß er nach der zweiten Operation Krämpfe bekommen habe, die sich jedesmal durch Kopfschmerzen und Atemnot angekündigt hätten. Diese Anfälle habe er im Bett und auch bei Spaziergängen bekommen, insgesamt seien es während seines dreiwöchentlichen Aufenthaltes im Spital 5—6 Anfälle gewesen. Nach seiner Entlassung aus dem Spital sei er auf einem Spaziergang im Wald bewußtlos umgefallen. (Die weiteren Aussagen decken sich mit der Anamnese der medizinischen Poliklinik, nach der er die Anfälle ein Jahr lang und dann fünf Jahre nicht mehr gehabt hat.)

Während seines vierwöchentlichen Aufenthaltes im Lazarett hatte er keinen Anfall und wurde daraufhin als garnisonsdienstfähig entlassen. In dem damaligen Schlußurteil heißt es, daß H. wohl ein erregbarer Psychopath sei, die Anfälle aber nicht rein epileptischer

Natur zu sein schienen. In den Jahren 1917 bis 1923 hatte er jedes Jahr einen Anfall und zwar immer im Frühjahr (*). Nach seinen Aussagen waren es stets typische Krämpfe, die vom linken Bein aus sich über den ganzen Körper fortsetzten. Wieder waren die Anfälle begleitet von Zungenbissen, auch lief ihm das Wasser aus dem Mund.

Seit dem Jahre 1923 häuften sich die Anfälle, die im allgemeinen 5—10 Min. dauerten, mit Bewußtseinsverlust einhergingen und besonders heftig im Frühjahr auftraten. Einmal habe er von 4 Uhr nachmittags bis 10 Uhr nachts einen Anfall nach dem anderen gehabt (bis zu 15 Anfällen am Tag).

In diesem Jahre (1923) hatte er auch seinen stärksten Anfall, der zwei Stunden anhielt. Im Anschluß an diesen ist auch zum erstenmal eine Verschlechterung des Augenlichtes eingetreten. 1924 trat dann zum erstenmal eine Tetanie-Katarakt am linken Auge auf, die operiert wurde. Im ganzen ist der Patient 9mal wegen Star operiert worden. Dabei hat er die Sehkraft des linken Auges vollkommen eingebüßt, während die Sehstärke des rechten Auges (hier nur drei Operationen) relativ gut erhalten ist.

Mit der zunehmenden Häufigkeit der Anfälle ließ allerdings auch deren Intensität nach; einen derart heftigen Anfall wie den im Jahre 1923 hat der Patient nie wieder gehabt. Jedoch verlor er in den darauffolgenden Jahren fast alle Haare und Zähne und jedes Jahr gingen die Nägel ab.

In den Jahren 1924—1930 wechselten Zeiten gehäufter Anfälle (in den Monaten Januar bis Juni!) mit bis zu zwei Monate lang anhaltenden anfallsfreien Perioden ab. 1930 hatte der Kranke wieder besonders heftig unter den Anfällen gelitten, weswegen er sich in die neurologische Klinik zur Behandlung begab. Dort wurde die Diagnose Tetania strumipriva gestellt und der Kranke fünf Tage lang mit 0,2 Luminal täglich behandelt und dann entlassen. Der behandelnde Arzt bekam die Weisung, ihm Kalk zu geben. Nach den Aussagen des Patienten, die sich mit den Beobachtungen von

---

(*) Frühjahrsgipfel der Tetanie nach *Moro*, auf verstärkter Hormonwirkung und erhöhtem Erregungszustand des gesamten vegetativen Nervensystems beruhend. Den kurzwelligen Strahlen der natürlichen oder künstlichen (Höhen-) Sonne kommt die Rolle eines unterstützenden ätiologischen Faktors zu.

Holtz-Berlin, Rieder-Hamburg und Martini und Heymer-Bonn decken, war jedoch durch Calciumgaben keine Besserung zu erreichen. Sobald das Calcium abgesetzt wurde, bekam er wieder äußerst starke Tetanieanfälle, sodaß er „auf die Dauer seine ganze Energie verlor". In den Jahren 1930—1933 bekam er abwechselnd Calcium und Luminal. Diese kombinierte Medikation führte aber auch nicht den gewünschten Erfolg herbei; vielmehr kamen zu den immer weiter bestehenden Krämpfen noch starke Kopfschmerzen hinzu.

1933 suchte er erneut die Medizinische Klinik auf; bei der dort aufgenommenen Zwischenanamnese stellte sich heraus, daß H. sich seit Juni 1930 leidlich gefühlt habe. Die Anfälle seien nur noch im Frühjahr aufgetreten und nicht mehr mit Bewußtseinsverlust einhergegangen. Wenn er Anfälle hatte, traten sie 5—6mal am Tage auf. Die dort am 16. 5. 1933 erstmalig vorgenommene Blut-Ca-Bestimmung ergab einen Wert von 6,5 mg%.

Seine Behandlung während und nach dieser Zeit bestand weiter in Ca-Gaben.

1934 wurde nun H. von seinem behandelnden Arzt der Psychiatrischen Klinik zugewiesen. Die Befragung seiner Frau ergab, daß H. sehr streitsüchtig und unleidlich ihr gegenüber sei. Er wäre übernervös und schlafe schlecht; in letzter Zeit habe er bis zu 15 Luminaltabletten am Tage genommen. H. blieb daraufhin 14 Tage in der Psych. Klinik zur Beobachtung, während der er keinen Anfall hatte, jedoch leichte Somnolenzerscheinungen zeigte, die auf Luminalabusus zurückzuführen waren. Wie weiter aus einem Arztbrief hervorging, wurden tetanoide Zustände während des 14tägigen Klinikaufenthaltes nicht beobachtet. Der Ca-Spiegel im Serum war mit 9,1 mg% mäßig gesenkt. Dem behandelnden Arzte wurde empfohlen, Calcium-Gluconat (Sandoz) 3mal täglich zu verordnen, das längere Zeit hindurch, jedoch mit 8—14tägigen Pausen. Für diese Zeit wurden Hovaletten empfohlen; Luminal oder Luminaletten sollten nur während der Anfallszeit im Frühjahr verabreicht werden.

1935 wurde nun der Pat. der Medizinischen Poliklinik zugewiesen, die folgenden Befund erhob:

Herz, Lungen, Abdomen: o. B.
Kopf: Chvosteksches Symptom beiderseits +.
Hals: Quere reizlose Narben, links derber, hühnereigroßer Knoten, Recurrensparese links.
Puls: 4×25, RR: 90/65!
Gliedmaßen: Trousseau'sches Symptom beiderseits +, Fingernägel dick und brüchig.
Nervensystem: Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits +, Babinski, Romberg ø.
Röntgenaufnahme des Thorax: o. B.
Grundumsatz: um 9% herabgesetzt.
Blutcalciumspiegel: 4,8 mg%!
Diagnose: Tetanie — Epilepsie.
Leichte Hypothyreose.

Die ganz eindeutige Anamnese, sowie der für Tetanie so charakteristische Befund (Chvostek, Trousseau, Erb +; Blut-Ca 4,8%) führten dazu, nunmehr eine systematische AT 10-Behandlung einzuleiten.

Zunächst bekam der Patient eine einmalige Gabe von 120 Tropfen = 4 ccm AT 10. 5 Tage darauf wurde eine zweite Blut-Ca-Bestimmung vorgenommen, bei der der Ca-Spiegel bereits auf 8 mg% angestiegen war. Da sich nach dieser einmaligen Gabe bei dem Patienten bereits Anzeichen einer subjektiven Besserung bemerkbar machten, wurde er nach Hause entlassen und nach zwei Wochen zur erneuten Blut-Ca-Bestimmung wieder bestellt. Während dieser Zeit hatte der Patient nur einen Anfall. Die AT 10-Zufuhr betrug in den 1 4Tagen 2 ccm wöchentlich; Blut-Ca wieder 8 mg%. Drei Wochen später war allerdings der Wert auf 6,6 mg% gesunken, das Befinden des Kranken hatte sich jedoch wesentlich gebessert. Wieder hatte der Pat. während dieser drei Wochen nur einen Anfall gehabt. Der Kranke bekam nun wöchentlich 3 ccm AT 10, worauf das Blut-Ca sofort auf 9 mg% anstieg. Es wurde daraufhin mit dem behandelnden Arzt vereinbart, es noch eine Woche bei dieser Gabe zu belassen und den Pat. alle 14 Tage — und zwar immer 5—6 Tage nach der letzten Gabe — zur Ca-Bestimmung zu schicken. Falls der Wert wieder gesenkt sein würde, sollten dem Pat. 4 ccm, falls noch zu wenig, 5 ccm wöchentlich ge-

geben werden. Dieses Verfahren wurde drei Wochen lang eingehalten mit dem Erfolg, daß der Ca-Spiegel über die Norm hinaus (11,3 bis 14 mg%!) anstieg. Es wurde daraufhin wieder auf 2 ccm zurückgegriffen. Das hatte den Erfolg, daß der Ca-Wert eine konstante Höhe zwischen 10,2 und 10,8 mg% einhielt.

Komplikationen in der Behandlung traten insofern ein, als der Kranke nach ca. dreimonatlicher Behandlung eine Gastritis bekam, bei der er starkes Erbrechen hatte. Der Ca-Wert schwankte in dieser Zeit zwischen 9,3 und 9,8 mg%. Auch eine spätere Gastritis ging mit erheblicher Senkung des Blut-Ca-Spiegels und Anfällen (s. Kurve!) einher.

Eine Diät wurde im allgemeinen nicht verordnet, selbstverständlich aber während der Zeiten, in denen der Pat. Beschwerden von Seiten des Magens hatte. 1933 wurde H. schon wegen eines Ca Ventrikuli operiert und klagt auch jetzt wieder über Magenbeschwerden, die jedesmal mit vermindertem Blut-Ca und im Januar 1936 sogar mit mehreren Anfällen einhergingen (tiefster Blut-Ca-Gehalt während der ganzen Behandlung. s. Kurve).

Nachdem also dieser erste Versuch einen recht eindrucksvollen Erfolg gezeitigt hatte — der Pat. war oft monatelang anfallsfrei — wurde versucht, etwas mehr System in die Dosierung des Mittels zu bringen. Man führte daher folgende Gabenordnung ein: jeden dritten Tag 2 ccm AT 10. Außerdem bekam der Pat. die Weisung, das bisher genommene Calcium (bis Anfang 1936 auch Vigantolöl) ganz wegzulassen. Diese Maßnahme hatte guten Erfolg: der Pat. fühlte sich zusehends besser, auch seine Struma wurde kleiner. Während er vor der Behandlung einen Halsumfang von 43 cm hatte, betrug dieser ein Jahr nach Einleitung der AT 10-Therapie nur noch 36,3 cm. Der Blut-Ca-Spiegel hält sich jetzt in normalen Grenzen.

Bis heute erhält der Pat. noch jede Woche 5 ccm AT 10. Er ist dank der hervorragenden Wirkung des Präparates (seinen letzten Anfall hatte der Kranke vor fast zwei Jahren!) wieder soweit hergestellt, daß er jetzt Arbeiten verrichten kann, deren Ausführung ihm über 10 Jahre lang nicht möglich war.

Er fühlt sich wieder völlig wohl, und ist nach seinen eigenen Angaben „wieder ganz der alte".

Zusammenfassend ist zur Diagnose Tetanie-Epilepsie zu sagen, daß diese schon durch die ganz eindeutige Anamnese und den Untersuchungsbefund gerechtfertigt ist. Außerdem waren die Anfälle auch in letzter Zeit noch epileptiform (mit Verletzungen und Bewußtseinsverlust).

Wenn ferner die abgebildete Kurve einige Unregelmäßigkeiten zeigt, so liegt das z. T. an der auf eine Seite zusammengedrängten Darstellung. Zum größten Teil haben aber diese Schwankungen ihre Ursache in der ungenügenden Mitarbeit des Kranken. Ein Patient, der sich dauernd auf sich etwa andeutende Anfälle hin beobachtet, wird auch rechtzeitig den Arzt zur Behandlung aufsuchen und schon damit die Möglichkeit eines evtl. auftretenden Rückschlages auf ein Minimum beschränken.

Auch der Arzt wird gut daran tun, seinen Pat. r e g e l m ä ß i g zu untersuchen, um so irgendwelcher Verschlechterung des Befindens oder einer Anfallsperiode wirksam begegnen zu können. Der Erfolg einer verantwortungsbewußten Behandlung wird stets dann der beste sein, wenn nicht erst Anfälle den Arzt an seine Pflicht gemahnen, immer v o r b e u g e n d evtl. neue Komplikationen zu unterbinden.

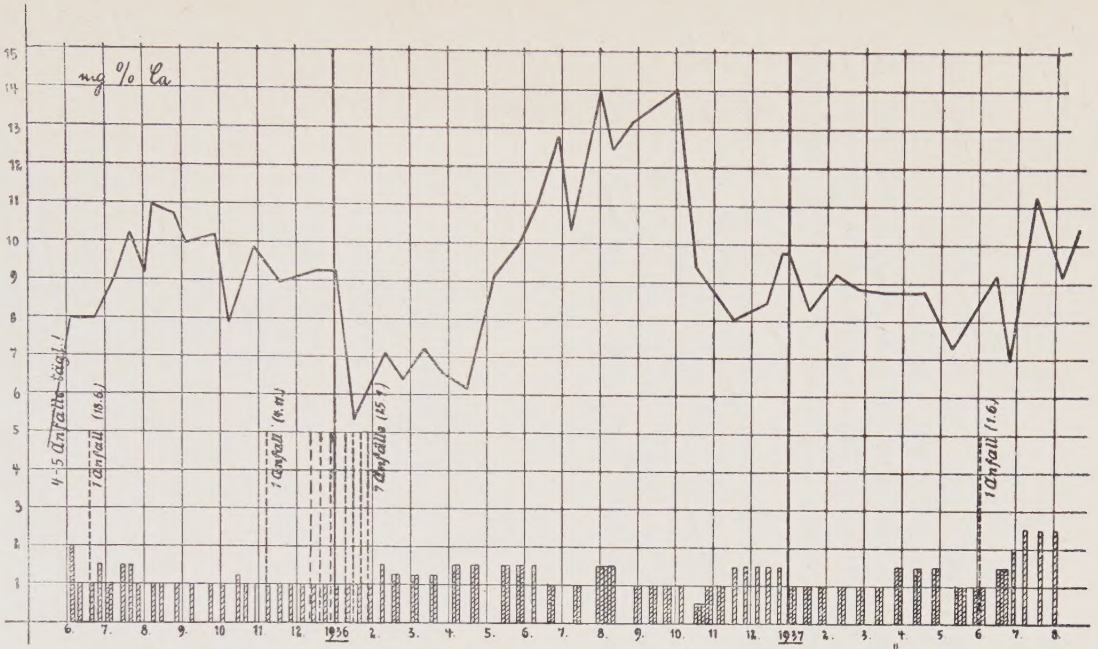
Die mitgeteilte Beobachtung lehrt, daß AT 10 schwere tetanische Symptome auch nach jahrzehntelanger Dauer völlig und bei guter Leitung der Therapie für immer zu beseitigen vermag.

Literatur.

1) György, Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 1926, Bd. 36).
2) Hoff, Untersuchungen über die Wirkung des Präparates AT 10 bei parathyreopriver Tetanie. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 177).
3) Rieder, Neue Erfahrungen beim Vergleich verschiedener Methoden zur Behandlung der postoperativen Tetanie. (Münch. Med. WoSchr. 1933 Nr. 31).
4) — Klinische Erfahrungen mit AT 10.
5) — Erfahrungen bei der Behandlung einer Sprue-Tetanie mit AT 10.
6) Stepp, Kühnau, Schröder, Die Vitamine.
7) Holtz, Über das AT 10 (Med. Kl. 1935, H. 26).
8) — Wann ist eine Tetanie mit AT 10 zu behandeln? (Dt. Med. Woch.Schr. 1934, Nr. 48).
9) Holtz, Gissel, Roßmann, Experimentelle und klinische Studien zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit AT 10. (Dt. Ztschr. f. Chir. 242, 521; 1934).
10) Holtz, Gürsching, Kraut, Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über Calcinosefaktor und Nebenschilddrüsenhormon. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 147, 1—2; 33).
11) Demole u. Christ, in: Arch. f. experimentelle Pharm., Bd. 146.
12) Demole u. Fromherz, Serumcalcium und Organverkalkungen unter der Wirkung von bestrahltem Ergosterin. (Arch. f. exp. Pharm. Bd. 146).
13) Collip, Das diabetogene, adrenotope und parathyreotrope Hormon der Hypophyse.
14) Klausner-Cronheim, in: Dt. Med. WoSchr. 56, 1566; 1930.
15) Tu-Tunji, in: Lancet 1931, N. 560, 53.
16) Putschar, in: Kinderheilkunde, 48, 269; 1929.
17) Thatscher, in: Edinburg med. J. 38, 457; 1931.
18) Hoesch, Die Epithelkörpercheninsuffizienz und die Epithelkörperchenepilepsie (Münch. Med. WoSchr. 1933, N. 31).
19) Martini u. Heymer, Beitrag zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit dem antitetanischen Präparat AT 10 Holtz (Münch. Med. Wo.-Schr. 1933).
20) Winterstein, Zur Behandlung des Epithelkörperchenausfalls mit AT 10 Holtz (Dt. Ztschr. f. Chir. 244, 237; 1934).

außerdem:

v. Danckelmann, Erfahrungen zur Behandlung schmerzhafter Krampfadern und phlebitischer Reizzustände.
Gold, AT 10-Behandlung der chronischen Parathyreopriven Tetanie.
Hanson, Physiologie der Parathyreoidea.
Reichle, AT 10 bei unstillbarer Blutung.
Vohwinkel, Psoriasis pustulosa und ihre Behandlung mit AT 10.
Wendt-Altenburger, Zur Behandlung der postoperativen Tetanie mit AT 10 Holtz.
Zondek, Die endokrinen Drüsen.



Jeder Kasten ▯ = 1 ccm AT 10. Die Kurve zeigt die Höhe des jeweiligen Ca-Wertes an. ▯ = Zahl der Anfälle.

Lebenslauf.

Am 12. Dezember 1911 wurde ich als einziger Sohn des Kaufmanns Otto Schaefer und seiner Frau Bertha, geborene Doutiné, in Yokohama (Japan) geboren.

Nach 3jähriger Wohnzeit in Hamburg zogen meine Eltern nach Eisenach (Thür.), wo ich zuerst eine Privat-Vorschule und dann das human. Karl-Friedrichs-Gymnasium besuchte. Im März 1931 bestand ich dort mein Abitur und studierte anschließend Medizin in Göttingen, Heidelberg (Physikum 1933), München und Hamburg.

Nach Beendigung meines Staatsexamens (Februar 1937) erledigte ich meine erste 8wöchentliche militärische Übung und war seitdem als Medizinalpraktikant tätig und zwar an der mediz. Poliklinik und am staatl. Gesundheitsamt Heidelberg, zuletzt an der dermatologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Berlin-Spandau.